

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

136
THÈSE DE DOCTORAT
(DIPLOME D'ÉTAT)

Année 1930

Un nouvel anesthésique local
La PANTHÉSINE.
Ses applications
en particulier à la stomatologie

PAR

MIRON SILCHER

Né le 18 Octobre 1901, à Bucarest

(FRANÇAIS)

Président : M. Lœper, Professeur

Thèse N°

PARIS

IMPRIMERIE LEGARS & POTVIN
16, Rue Chapon

1930

361



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE DE DOCTORAT
(DIPLOME D'ÉTAT)

Année 1930

Un nouvel anesthésique local
La PANTHÉSINE.
Ses applications
en particulier à la stomatologie

PAR

MIRON SILCHER

Né le 18 Octobre 1901, à Bucarest

(FRANÇAIS)

Président : M. LÉPER, Professeur

Thèse N°

PARIS

IMPRIMERIE LEGARS & POTVIN
16, Rue Chapon

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	N...
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LÉPER.
Hygiène.	TANON
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	N...
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	Léon BERNARD.
	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
	OMBRÉDANNE.
	VAQUEZ.
	SEBILEAU.
	DUVAL.
	SERGENT.
	ROUVIÈRES.
	BRANCA.
Clinique médicale.	
Hygiène et clinique de la première enfance.	
Clinique des maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	
Clinique des maladies du système nerveux.	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique de la tuberculose	
Clinique chirurgicale.	
Clinique ophtalmologique.	
Clinique urologique.	
Clinique d'accouchements.	
Clinique gynécologique.	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale.	
Clinique oto-rhino-laryngologique.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique.	
Professeurs sans chaire	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI..... Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BASSET Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN.... Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CHABROL... Pathologie médicale.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT... Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER .. Pathologie médicale.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale.
 GIROUX..... Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER. Urologie.
 HOVELACQUE Anatomie.

MM.

HUTINEL... Pathologie médicale.
 JOYEUX..... Parasitologie.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LARDENNOIS.. Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE.... Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX..... Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL.. Obstétrique.
 LHERMITTE... Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU Pathologie chirurgicale.
 MERCIER Fern Pharmacologie.
 METZGER.... Obstétrique.
 MONDOR..... Pathologie chirurgicale.
 MOURE..... Pathologie chirurgicale.
 MULON..... Histologie.
 OBERLING.... Anatomie pathologique.
 OLIVIER.... Anatomie.
 PHILIBERT... Bactériologie.
 QUENU..... Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils... Physiologie.
 SEZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT (Prsteur) Pathologie médicale.
 VAUDESCAL.. Obstétrique.
 WELTER..... Ophtalmologie.
 VERNE..... Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET.... Pharmacologie.
 GUENIOT.... Obstétrique.
 LEQUEUX.... Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAINE Parasitologie.
 RETTERER... Histologie.
 ZIMMERN... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent

MM.

ALGLAVE.... Clinique médicale.
AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.... Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-
LAVASTINE Clinique médicale.
LE LORIER, . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI..... Clinique médicale.
MOCQUOT.. Clinique chirurgicale.
PROUST..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique.
WEILL-HALLE.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait ce grand honneur de
présider cette thèse.*

INTRODUCTION

L'emploi toujours plus fréquent de l'anesthésie locale en chirurgie a fait surgir un grand nombre de produits synthétiques les plus divers. Seule, jusqu'à ce jour, la novocaïne a subi avec succès l'épreuve de la clinique et du temps. La novocaïne, pourtant, ne représente pas encore l'anesthésique idéal et des efforts ont été tentés, ces dernières années, pour lui substituer un produit supérieur. Cela explique l'intérêt qui s'est attaché à la butelline, en France, et à la tutocaïne, dans les pays centraux. Mais ces deux derniers anesthésiques, pas plus que la novocaïne, ne sont à l'abri de certaines critiques, et c'est pourquoi nous devons accueillir avec intérêt toute tentative destinée à nous doter d'un anesthésique nouveau. Il semble bien que la Panthésine (S. F. 147) constitue un progrès réel dans ce domaine comme le montre l'examen de ses propriétés pharmacologiques et comme l'ont prouvé des recherches cliniques, poursuivies pendant plusieurs années.

La Panthésine a été découverte par le Professeur KARRER de Zurich. C'est ROTHLIN qui en a fait la première étude pharmacologique; WINTERSTEIN, PFLIMLIN, DI NATALE, ROIG (de Nancy) ont confirmé ou complété, dans des domaines particuliers, les avantages de cet anesthésique. Au point de vue clinique, elle a été successivement expérimentée avec succès :

En chirurgie : à la clinique du Professeur CLAIRMONT, de Zurich, où les essais, qui ont porté sur plus de 4.000 interventions, ont fait l'objet de plusieurs publications de WINTERSTEIN; à la clinique

du Professeur DONATI, de Turin (publication de DI NATALE).

En ophtalmologie : à la clinique du Professeur BRUCKNER, de Bâle (publication de PFLIMIN).

En rhino-laryngologie : à la clinique du Professeur NAGER (publication de SPEISER).

En stomatologie par WILD et SCHMUZIGER.

Ces auteurs s'accordent à trouver à la Panthésine de vrais avantages sur la novocaïne et sur son association à l'adrénaline. Non seulement, la Panthésine remplit les conditions exigées d'un anesthésique par BRAUN, mais elle permet indifféremment l'anesthésie par injection (infiltration), par contact (badigeonnage) et même la rachianesthésie. Enfin, la longue durée de son action, nettement supérieure à celle de la novocaïne, sa toxicité relative, très inférieure à celle de la cocaïne et même parfois à celle de la novocaïne (surtout en stomatologie), sont autant de raisons qui nous ont incité à expérimenter ce produit.

Nous tenons à remercier les laboratoires Sandoz qui ont bien voulu mettre à notre disposition toute la quantité de Panthésine (S. F. 147) nécessaire à la réalisation de nos projets. Notre gratitude va également à notre excellent ami et confrère, M. le Dr J. GUILBERT, stomatologiste des hôpitaux d'Arras, et à nos collègues de cette même ville qui nous ont facilité notre expérimentation.

Cette contribution à l'étude de la Panthésine comprend les chapitres suivants :

1^o Essai de classification des anesthésiques au point de vue chimique. Etude chimique et physico-chimique de la Panthésine.

2° Etude pharmacologique de la Panthésine qui sera un rappel et un résumé des travaux publiés sur ce sujet.

3° Avantages de la Panthésine sur la novocaïne.

4° Applications de la Panthésine en chirurgie, en rhino-laryngologie et en ophtalmologie.

5° Exposé des résultats obtenus avec la Panthésine dans une série d'applications pratiques en stomatologie.

6° Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

PARTIE CHIMIQUE

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

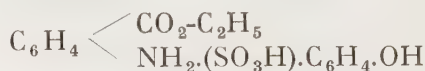
Les anesthésiques locaux, synthétiques ou non, destinés à se substituer à la cocaïne, sont tous des substances azotées rentrant dans le groupe des alcaloïdes. On peut les diviser en 6 grands groupes, sans que cette classification ait la prétention d'englober la totalité des anesthésiques connus. Cette distinction est basée sur la position de l'azote dans la molécule chimique. Nous avons :

- 1° Les anesthésiques aminés dans le noyau aromatique.
- 2° Les anesthésiques aminés dans la chaîne latérale,
- 3° Les anesthésiques aminés à la fois dans le noyau et dans la chaîne latérale.
- 4° Les anesthésiques aminés et oxydés dans le noyau et éventuellement aminés dans la chaîne latérale.
- 5° Les anesthésiques dont l'azote participe au cycle du noyau.
- 6° Les anesthésiques dont l'azote fait partie à la fois du cycle du noyau et de la chaîne latérale,

1. Anesthésiques dont le noyau est aminé.

Ils dérivent généralement de l'acide p-amino-benzoïque ($\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$) dont ils sont des éthers. Le plus simple

en est l'éther éthylique ou *anesthésine* (benzocaïne)
 $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO.C}_2\text{H}_5$. Citons encore le phénolsulfonate
 d'anesthésine ou *subcutine*



la *propésine* ou p-amino-benzoate de propyle

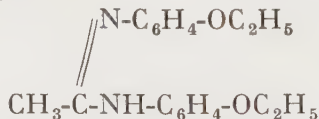


le *scuroforme* (p-amino-benzoate de butyle normal)

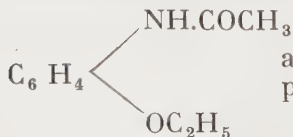


la *butésine* (picrate de p-amino benzoate de butyle normal),
 le *cycloforme* (p-amino-benzoate d'isobutyle), etc...

A ce groupe peuvent se rattacher les produits de condensation des phénacétines avec les dérivés aminés cycliques. Nous citerons, pour mémoire, la p-diéthoxy-éthényl-diphénylamidine qui est utilisée en ophtalmologie sous le nom d'*holocaïne*,



le chlorhydrate de p-diallyl-oxy-éthényl-diphénylamidine ou *diocaïne* qui ne diffère du dérivé précédent que par la substitution de deux groupes allyliques aux deux radicaux éthyliques. Enfin, la *phénacétine-anesthésine* est un produit de condensation simple de la phénacétine

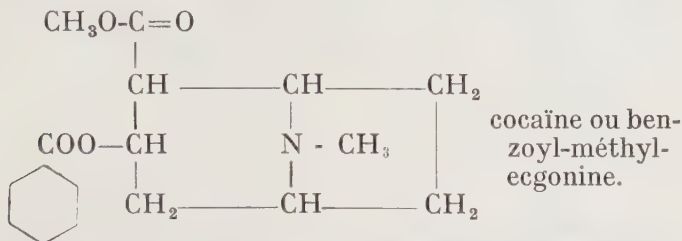


avec l'anesthésine dont nous avons parlé précédemment.

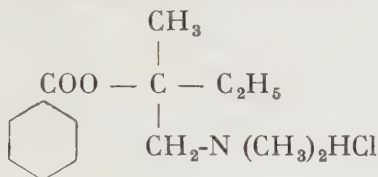
2. Anesthésiques aminés dans la chaîne latérale.

Il s'agit de produits de condensation de l'acide benzoïque avec des amino-alcools; ils répondent à la formule

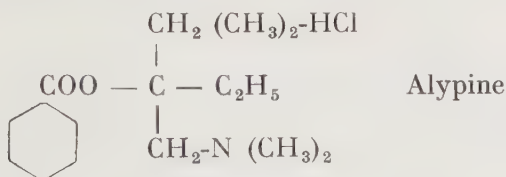
générale : $C_6H_5-COO-R$. Telle est la cocaïne, le plus important et le plus connu de tous :



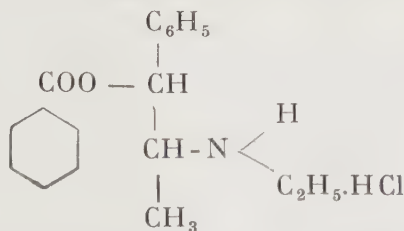
La *stovaïne* (chlorhydrate de diméthyl-amino-diméthyl-éthyl-benzoyl-carbinol s'en rapproche beaucoup et n'est au fond qu'une cocaïne très simplifiée :



L'*alypine*, ou chlorhydrate de tétraméthyl-diamino-benzoyl-pentanol, ne s'en différencie que par la présence d'un groupe diméthyl-amino supplémentaire :

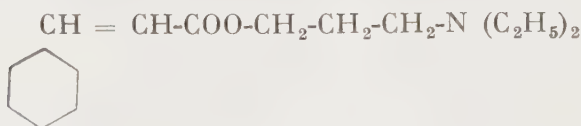


L'*allocaïne S*, le chlorhydrate de benzoyl-2-éthyl-amino-3-phényl-propanol, répond à la formule :



On peut encore rattacher à ce groupe l'*apothésine*, dont le noyau est constitué par l'acide cinnamique au lieu de

l'être par l'acide benzoïque. Il s'agit du cinnamyl-diéthyl-amino-propanol :



3. Anesthésiques aminés à la fois dans le noyau et dans la chaîne latérale.

Ce sont des dérivés de l'acide p-amino-benzoïque condensé avec des amino-alcools. C'est la série qui a donné naissance au plus grand nombre d'anesthésiques locaux préconisés ces dernières années, dont le plus universellement connu est, sans contredit, la *novocaïne* (scurocaïne, allocaïne, syncaïne, procaïne, etc...) ou chlorhydrate du p-amino-benzoyl-diéthyl-amino-éthanol :

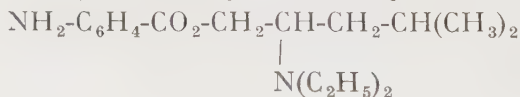


On lui rattache toute une série de dérivés tels que la *tutocaïne*, le sel du p-amino-benzoyl-diméthyl-amino-méthyl-butanol :

$$\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO-CH-CH-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$$

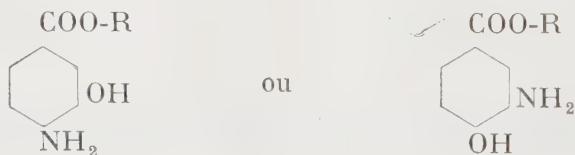
| |
CH₃ CH₃

la *butelline* (ou butyne), p-amino-benzoyl-dibutyl-amino-propanol : $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(C}_4\text{H}_9)_2$; enfin, la *panthésine* ou S. F. 147 qui est le méthane-sulfonate de l'éther N-diéthyl-leucinolique de l'acide p-amino-benzoïque :

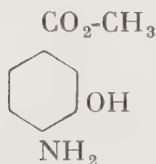


4. Anesthésiques aminés et oxydés dans le noyau et, éventuellement, aminés dans la chaîne latérale.

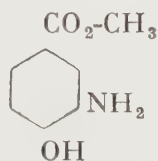
Ils répondent à la formule :



A ce groupe se rattachent les 2 *orthoformes* et la *nirvanine* :

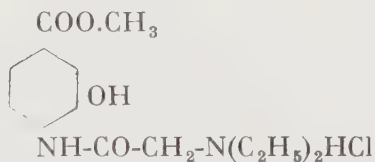


orthoforme ancien
(*p*-amino-méta-oxybenzoate
de méthyle)



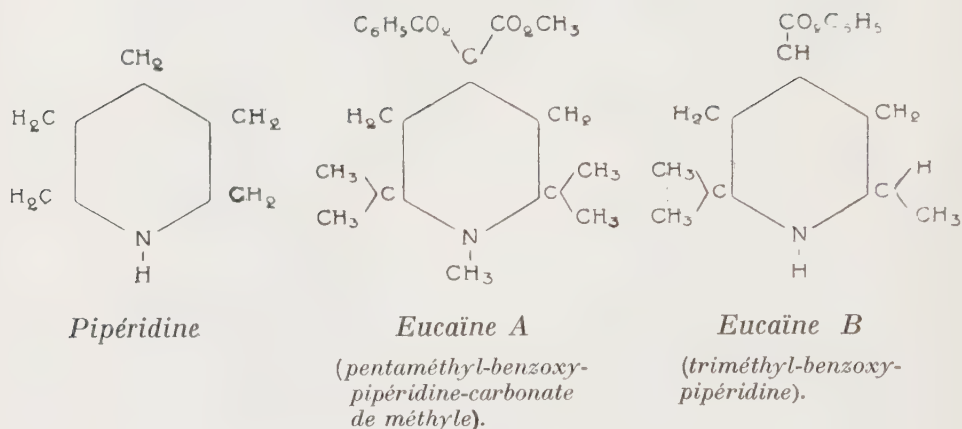
orthoforme nouveau
(orthocaïne)
(méta-amino-*p*-oxybenzoate
de méthyle).

La *nirvanine* est un dérivé de l'orthoforme ancien renfermant une chaîne latérale : le diéthylglycocolle, fixée à l'azote du noyau :



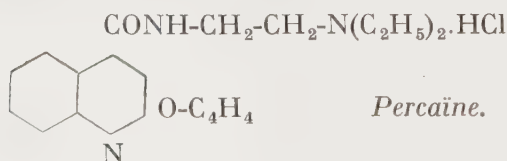
5. Anesthésiques dont l'azote participe à la formation du cycle même du noyau.

Il existe des dérivés de la *pipéridine* ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$) qui possèdent des propriétés anesthésiques. Seules, les *eucaines* ont connu une certaine vogue : ce sont des anesthésiques renfermant des groupes benzoyles et méthyles fixés sur un noyau pipéridique (donc azoté) moins complexe et moins toxique que le support de la cocaïne. Les *eucaines* A et B ont surtout été préconisées :



6. Anesthésiques dont l'azote fait partie du noyau et de la chaîne latérale.

Le groupe de la *cinchonine* (renfermant le noyau quino-
léique) ne comprend que la *percaïne*, anesthésique lancé
tout à fait récemment : c'est le chlorhydrate de la diéthyl-
éthylène-diamine de l'acide *a*-butyl-oxy-cinchonique. C'est
donc bien un dérivé de la quinoléine.

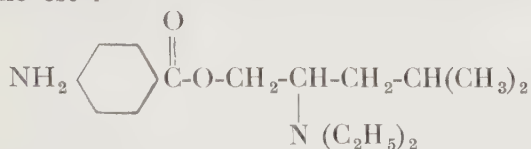


Pratiquement, comme on le voit, les anesthésiques
locaux les plus importants se rattachent aux groupes 2
(cocaïne, stovaïne, etc...) et 3 (novocaïne, tutocaïne,
butelline, panthésine, etc...)

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSICO-CHIMIQUES DE LA PANTHÉSINE (S. F. 147)

La panthésine (S. F.147) $C_{17}H_{28}N_2O_2$ est le méthane-sulfonate du p-amino-benzoate du N-diéthyl-leucinol, dont la formule est :



Elle a été préparée par KARRER (*Helv. ch. Act.* : 1921, tome 4, fasc. 1, p. 92; 1922, tome 5, fasc. 4, p. 469). Avec les acides organiques et inorganiques, elle fournit des sels cristallisés, dont le méthane-sulfonate offre l'avantage d'être facilement soluble aussi bien dans l'eau (à 28° il s'en dissout 30 %) que dans le sérum physiologique à 0,9 %. Ce sel, qui se présente sous la forme d'une poudre blanche, est stérilisable sans décomposition et se conserve indéfiniment en solution; celle-ci, bien que légèrement acide au méthyl-orange, est indolore à l'injection et n'irrite pas les tissus.

LEUTHARDT (1) (in ROTHLIN) a étudié le pH des solutions aqueuses de panthésine et l'a comparé à celui de la novocaïne. Les recherches ont été effectuées par colorimétrie et par potentiométrie; d'autres mesures ont été prises en présence de substances-tampons (phosphate). L'essai a également porté sur la précipitation de l'anesthésique en milieu alcalin défini.

La mesure du pH par potentiométrie a fourni des chiffres très inconstants, aussi bien avec l'électrode à hydrogène qu'avec l'électrode à la quinhydrone. La cause

doit en être attribuée à une altération de la base, lorsqu'on opère dans ces conditions : soit que la présence d'une électrode de platine facilite les phénomènes de réduction, soit que, au contraire, l'électrode à la quinhydrone entraîne une oxydation, ainsi que cela a été démontré récemment.

Par colorimétrie, au contraire, LEUTHARDT a trouvé que le pH des solutions de panthésine, ou de novocaïne à 1 %, oscille entre 5,8 et 6,4. Ces légères variations peuvent être dues à des traces d'impureté dans les solutions. En présence de substances-tampons (phosphate) et toujours à la concentration de 1 %, le pH de la panthésine est de 7 (indicateur : rouge de phénol). Avec le bromo-crésol pourpre comme indicateur, ce pH est de 6,1.

Même une solution à 2 ‰ de panthésine ne fait pas varier le pH d'une solution de phosphate à 1/120. Enfin, LEUTHARDT a encore étudié la manière de se comporter des solutions de cet anesthésique en présence d'un milieu alcalin (solution de *Bræmser*, *Barkan* et *Hahn*, renfermant 0,65 % de NaCl, 0,10 % de Na_2CO_3 , 0,01 % de KCl, 0,02 % de CaCl_2 et 7 milligrammes pour 100 de PO_4), en état d'équilibre avec l'acide carbonique atmosphérique. Si l'on ajoute, à 8 centimètres cubes de cette solution, 2 centimètres cubes à 1 % de panthésine, on perçoit une légère opalescence sans précipitation visible à l'œil nu. L'insufflation d'air expiré, pratiquée pendant quelques minutes, éclairecit entièrement le liquide, ce qui correspond au pH de 7,8 (rouge de phénol). Mais nous ne croyons pas, partageant en cela le point de vue de LEUTHARDT, que la valeur du pH, en solution aqueuse pure offre un bien grand intérêt, car les anesthésiques agissent sur les tissus, et ceux-ci remplissent des conditions plutôt analogues à celles des substances-tampons. Or, il ressort nettement de ce qui précède, et c'est le fait essentiel à retenir, que les solutions de panthésine (*S. F.* 147) sont incapables de modifier le pH d'une solution-tampon.

Ces résultats sont tout en faveur de la panthésine, car ils démontrent que, du point de vue pratique, les solutions de panthésine sont aussi neutres que celles de novocaïne. On sait encore que dans les tissus vivants le pH est inférieur à celui d'une solution de NaHCO_3 , dont le pH est 8,2. Comme dans ces conditions la panthésine ne se précipite pas, on peut en déduire (ce qui a été vérifié en clinique) qu'elle est bien tolérée par les tissus.

CHAPITRE III

PARTIE PHARMACOLOGIQUE

L'étude des propriétés pharmacologiques et anesthésiques de la panthésine a fait l'objet de plusieurs mémoires de ROTHLIN, ROIG, GRAF, WINTERSTEIN, PFLIMLIN et SPEISER.

Ce sont les principales données de ROTHLIN et de ROIG, de Nancy, qui nous serviront pour la rédaction de ce chapitre. Nous rappellerons ensuite quelques-unes des propriétés de cet anesthésique dans des domaines particuliers.

Nous n'entrerons pas dans le détail de ces travaux, car cela dépasserait le cadre de notre étude. Nous nous contenterons de transcrire ici les conclusions mêmes des recherches de ROTHLIN, confirmées par ROIG.

Par voie sous-cutanée, dans le sac lymphatique ventral, la toxicité de la panthésine est :

Chez la grenouille	1,5 fois celle de la novocaïne.
Chez la souris	2,5 fois celle de la novocaïne.
Chez le cobaye	2,7 fois celle de la novocaïne.
Chez le lapin	2,0 fois celle de la novocaïne.

et par voie endoveineuse :

Chez le cobaye	2,5 fois celle de la novocaïne.
Chez le lapin	2,0 fois celle de la novocaïne.

La toxicité chez le chat et le lapin, déterminée pour la panthésine comme pour la novocaïne par l'injection lente dans la veine, sous narcose à l'éther, présente des variations très grandes : c'est pourquoi cette méthode ne peut convenir à de telles déterminations. La résistance des centres médullaires est toujours fortement et très individuellement diminuée par la narcose à l'éther : les plus faibles quantités d'anesthésique local peuvent suffire à

provoquer un collapsus fatal. Ce fait met bien en évidence le danger que présentent une anesthésie générale et locale simultanées.

La panthésine, contrairement à la novocaïne, traverse l'épiderme de la grenouille à peu près dans les mêmes proportions que la cocaïne, et provoque une narcose générale.

Il résulte, des essais pratiqués sur l'anesthésie de la cornée chez le lapin, que la panthésine est, au moins, équivalente à la cocaïne et supérieure à la psicaïne et à la tuto-caïne comme anesthésique de surface.

Sur la préparation neuro-musculaire de la grenouille (nerf sciatique, muscle gastro-cnémien), la panthésine produit un blocage quatre à cinq fois plus long que la novocaïne et elle est au moins équivalente à la cocaïne. A concentration dix fois plus faible, elle détermine un blocage du nerf vague du lapin de durée à peu près double de celle de la novocaïne. Avec ce test, particulièrement sensible, il y a réversibilité de l'action aux concentrations de 1 % et 2 %, concentrations auxquelles, à vrai dire, on n'aura pas besoin de recourir en pratique.

La pression sanguine et la respiration sont, chez le chat et le lapin, au maximum deux fois plus diminuées (abaissement de la pression artérielle et inhibition respiratoire) qu'avec la novocaïne.

Sur le cœur isolé de la grenouille, la panthésine provoque les mêmes troubles que la novocaïne, à concentrations deux à trois fois plus faibles: ces troubles apparaissent, en règle générale, plus rapidement avec la panthésine, mais sont de plus courte durée qu'avec la novocaïne.

La novocaïne et la panthésine provoquent sur l'extrémité isolée de la grenouille et sur l'oreille du lapin en perfusion artificielle des modifications analogues; des doses suffisantes déterminent la vasoconstriction. Chez la grenouille, il n'y a aucune différence quantitative notable; chez le lapin, la panthésine agit à peu près deux fois plus énergiquement.

La panthésine, à fortes concentrations, inhibe passagèrement l'action de l'adrénaline sur l'extrémité de la grenouille tout comme la novocaïne; par contre, sur l'oreille du lapin, ce phénomène n'a été observé avec la panthésine, comme avec la novocaïne, qu'exceptionnellement: on observe, au contraire, dans la règle, un renforcement et surtout une prolongation marquée de l'action adrénalinique.

Sur la vésicule séminale du cobaye et sur l'utérus de la lapine isolé, la sensibilité à l'adrénaline n'est, à doses égales, pas plus fortement diminuée par la panthésine que par la novocaïne. Le retour à l'état normal est, après la panthésine, au moins aussi rapide qu'avec la novocaïne. Des deux paragraphes précédents, on peut conclure que l'adrénaline et la panthésine s'associent parfaitement bien.

Une hémolyse (*in vivo*) n'a jamais pu être mise en évidence :

a) après injection intraveineuse lente et même avec des doses mortelles;

b) après injection intramusculaire de doses dix à vingt fois plus grandes que celles employées en thérapeutique, administrées au lapin dans une région circulatoire restreinte.

Constatation importante également, c'est que les concentrations de panthésine effectivement atteintes dans le sang sont de six cent à quatre mille fois plus faibles que les valeurs limites nécessaires pour produire l'hémolyse *in vitro* dans des solutions physiologiques tampons.

Les résultats expérimentaux qui précèdent permettent d'envisager l'emploi de la panthésine comme *anesthésique de surface* et *d'infiltration*. La toxicité absolue de la panthésine est de deux et demie à trois fois moindre que celle de la cocaïne, et deux à deux fois et demie plus forte que celle de la novocaïne. Le pouvoir anesthésique de la panthésine et celui de la cocaïne sont à peu près équivalents. Sur la préparation neuro-musculaire de la grenouille, cette action anesthésiante est quatre à cinq fois plus forte que celle de la novocaïne, et sur le vague, quinze à vingt fois plus forte. *Il en résulte que la toxicité relative de la panthésine (c'est-à-dire le rapport du pouvoir anesthésique à la toxicité absolue) est non seulement considérablement moindre que celle de la cocaïne, mais aussi sensiblement plus faible que celle de la novocaïne.*

Ces résultats expérimentaux ont été confirmés par les observations cliniques de WINTERSTEIN, DI NATALE, PFLIMLIN, SPEISER et WILD.

Comparaison des indices de toxicité chez différentes espèces animales :

VOIES D'ADMINISTRATION	ESPÈCE ANIMALE	DOSES LÉTALES EN GRAMMES PAR KG. D'ANIMAL			AUTEUR
		<i>Cocaïne</i>	<i>Novocaïne</i>	<i>Panthés.</i>	
Sous-cutanée..	gren. (1)	0,45	1,21	0,84	Rothlin.
—	souris	0,09	0,85	0,35	—
—	cobaye	0,025-0,05	0,40	et	Hoffmann Kochmann
—	—		0,40-0,42	0,14-0,16	Rothlin
Intraveineuse	—		0,05	0,02	—
Sous-cutanée..	lapin	0,05-0,10	0,35-0,40 (toxique)		Biberfeld
—	—	0,075	0,40		Roth
—	—		0,50-0,60		Gebb
—	—		0,45-0,50	0,24-0,25	Rothlin
Intraveineuse.	—		0,040	0,020	—

(1) Ce sont les valeurs moyennes de tous les essais effectués sur la grenouille. Les valeurs présentent de grandes variations et diffèrent aussi suivant que ce sont des grenouilles d'été ou d'hiver.

WINTERSTEIN, qui a étudié les propriétés de la panthésine en chirurgie générale, lui reconnaît de grands avantages sur d'autres anesthésiques. C'est ainsi qu'elle agit encore à des dilutions de 0,001 % et que l'épreuve du bouton dermique, pratiquée en différentes régions du corps, a démontré qu'elle déploie un effet de plus longue durée que la novocaïne et que la tutocaïne.

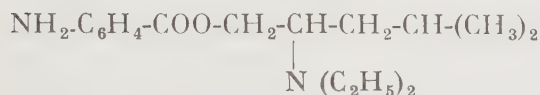
Dans le domaine de l'ophtalmologie, le pouvoir de diffusion et l'effet anesthésiant de la panthésine sont égaux à ceux de la cocaïne et supérieurs à ceux de la butelline, sur la cornée du lapin (ROIG). PFLIMLIN a trouvé que, à la concentration de 2 %, la cocaïne anesthésie la cornée de l'homme pendant 35 minutes et la panthésine pendant 58 minutes.

Faisant nôtres les conclusions de ROIG, nous pouvons donc dire que :

« Aucun anesthésique local ne remplit encore toutes les conditions que RECLUS et, après lui, LE MÉE, ont imposées à l'anesthésique parfait.

Cette imperfection et l'intérêt que présenterait un tel produit expliquent l'abondance et la variété des anesthésiques qui ont successivement été appliqués.

A cette liste déjà longue ajoutons le para-amino-benzoate du N-diéthyl-lencinol (panthésine). Sa formule développée est :



Elle a donc le même noyau aromatique que la novocaïne : $\text{NH}_2\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$ mais s'en différencie par une chaîne latérale plus longue.

C'est une poudre blanche qui donne des sels cristallisés avec les acides. On emploie le sel de l'acide méthane-sulfonique, très soluble dans l'eau, avec laquelle il donne une solution parfaitement limpide, de réaction légèrement acide. Par exposition prolongée à la lumière, elle prend une teinte jaunâtre. Elle est stable et peut être stérilisée par ébullition, sans diminution de son pouvoir anesthésique (WILD). Dans une solution physiologique de NaCl, aux concentrations employées en thérapeutique, elle a une réaction pratiquement neutre.

A de fortes concentrations, la panthésine (S. F. 147) inhibe passagèrement l'action de l'adrénaline sur l'extrémité de la grenouille, tout comme la novocaïne; par contre, sur l'oreille du lapin, ce phénomène n'a jamais été observé qu'exceptionnellement avec la panthésine, comme avec la novocaïne : on observe, au contraire, dans la règle, un renforcement et surtout une prolongation de l'action adrénalinique.

Le pouvoir anesthésique de la panthésine est, en surface, à peu près équivalent à celui de la cocaïne : il traverse l'épiderme de la grenouille à peu près dans les mêmes proportions que la cocaïne. Sur la cornée du lapin, il est égal à la cocaïne et supérieur à la butelline. Sur la préparation neuro-musculaire de la grenouille, son action anesthésique est 4 à 5 fois plus forte que celle de la novocaïne.

Pour WILD (de Zurich), une solution à 0,5 %, additionnée d'une demi-goutte d'adrénaline à 1 ‰ par centimètre cube, donne une anesthésie des muqueuses pratiquement immédiate. En injection, l'anesthésie est complète en 5 minutes.

PFLIMLIN a trouvé que l'anesthésie de la cornée dure chez l'homme 17 minutes avec la panthésine et 23 minutes avec la cocaïne, en solution à 1 %; mais par contre, à la concentration de 2 %, cette durée est de 58 minutes pour la panthésine et de 35 minutes seulement pour la cocaïne. Les données fournies par WINTERSTEIN sur la durée de l'anesthésie sont également très significatives. A toutes les concentrations, la panthésine a une durée d'action plus longue que la tutocaïne. Par voie sous-cutanée, la toxicité de la panthésine est :

Grenouille....	1,5	} fois celle de la novocaïne
Souris.....	2,5	
Cobaye.....	2,7	
Lapin.....	2,0	

Par ordre décroissant de toxicité absolue, on a donc : cocaïne, butelline, panthésine, novocaïne. Mais si on considère non plus la toxicité absolue, mais la toxicité relative, c'est-à-dire le rapport de la toxicité absolue au pouvoir anesthésique, on voit que la panthésine, aussi efficace, en surface, que la cocaïne, a, une toxicité deux ou trois fois moindre; en injection quatre à huit fois plus efficace que la novocaïne et, à toxicité double, est, pour une même quantité de produit, beaucoup moins toxique que les autres anesthésiques. La panthésine semble donc posséder toutes les conditions favorables pour subir l'épreuve clinique ».

CHAPITRE IV

AVANTAGES DE LA PANTHÉSINE (S. F. 147) SUR LA NOVOCAÏNE

Ces avantages sont de plusieurs ordres et, comme nous l'avons déjà signalé dans notre introduction, la panthésine répond aux qualités exigées par BRAUN pour un anesthésique local. Sa toxicité absolue est plus faible que celle de la cocaïne, et dans son application (toxicité relative) elle est égale et même inférieure à celle de la novocaïne, principalement en stomatologie. Elle est sans action nocive sur les tissus et se résorbe sans provoquer de réactions; elle est soluble dans l'eau et peut être stérilisée facilement; enfin, on peut l'associer aux extraits surrénaux.

La Panthésine est très active

WINTERSTEIN a pu établir que la panthésine possède un pouvoir encore anesthésiant à la dilution de 1/100.000, alors que pour la tutocaïne la dilution limite encore active est de 5/1.000 et pour la novocaïne de 1/100.

La panthésine possède un seuil thérapeutique plus élevé que la novocaïne

S'il est exact que la toxicité absolue (sur animaux) de la panthésine soit plus élevée que celle de la novocaïne, cela ne signifie pas nécessairement que l'emploi de ce nouvel anesthésique soit plus dangereux. Bien au contraire, ce dont il faut tenir compte, c'est de l'index thérapeutique : autrement dit, du rapport qui existe entre les doses efficaces et les doses toxiques. L'étude des concentrations nécessaires en stomatologie nous fixe sur ce point, et nos résultats viennent entièrement confirmer ceux enregistrés par WILD. En stomatologie, la concentration nécessaire de

panthésine est de 0,5 % : elle suffit pour obtenir un effet égal, et même supérieur, à celui dû à la novocaïne à des concentrations variant de 2 à 4 %. Cette concentration de panthésine est donc *au moins* quatre fois plus faible que celles de novocaïne. *Pratiquement*, cela revient à dire que *la panthésine possède une toxicité deux fois plus faible que la novocaïne* (un seuil thérapeutique deux fois plus élevé).

La Panthésine provoque une anesthésie de forte intensité et de très longue durée

a) *Intensité* : Il n'existe évidemment aucun critère spécifique et infaillible de l'activité en profondeur de l'anesthésie. On peut néanmoins l'apprécier d'après les déclarations du patient et d'après les manifestations douloureuses qu'il présente. Un tel jugement comporte certaines difficultés lorsque l'on est en présence de malades nerveux et anxieux. Pour donner plus de valeur à notre contrôle, nous avons eu recours à des comparaisons directes sur le même malade, en anesthésiant simultanément deux régions différentes, l'une à la panthésine (2 centimètres cubes de la solution à 0,5 % + 1 goutte d'adrénaline), l'autre à la novocaïne (2 centimètres cubes de la solution à 1 % + 1 goutte d'adrénaline). Nous avons pu observer, d'une façon pour ainsi dire constante, en délimitant par une série de piqûres le champ anesthésié, *que cette anesthésie est plus étendue lorsqu'elle est faite à la panthésine*. Subjectivement, le malade accuse une insensibilité plus intense et plus profonde. Fait intéressant à signaler, l'anesthésie obtenue avec une quantité de panthésine deux fois plus faible que de novocaïne lui est supérieure.

Tous les autres expérimentateurs sont unanimes sur ce point, d'ailleurs pleinement confirmé par les publications de WINTERSTEIN (qui embrassent plus de quatre mille interventions), par celles de PFLIMLIN, de SPEISER et de DI NATALE. Tous attribuent à la panthésine une action de longue durée et la qualifient de « très bonne » ou de « bonne ». WILD, qui a eu l'occasion d'étudier le produit au cours de 800 interventions dentaires, partage ce point de vue, et nos observations personnelles (une centaine de cas) confirment entièrement ces données. D'après WILD, sur 800 injections, 704 (soit 87 %) peuvent être reconnues comme ayant fourni une anesthésie *très bonne*; pour 88 autres (soit 10,25 %) l'anesthésie a été « bonne » et pour

22 (2,7 %) « douteuse ». Le pourcentage des anesthésies « très bonnes » et « bonnes » en chirurgie générale (établi par WINTERSTEIN) est de 97,27 %. Les cas « douteux » s'adressent à des malades nerveux (anxiété très prononcée, neurasthénie, hystérie) ou à des anesthésies régionales (tronculaires, sous-orbitaires). Il s'agit, dans ces cas, soit d'une erreur de technique ou d'une conformation anatomique anormale, soit de malades anormaux (névrosés). On ne peut mettre ces échecs sur le compte de la panthésine.

b) *Durée* : en ce qui concerne la *durée de l'anesthésie* véritable, PFLIMLIN a trouvé que l'anesthésie de la cornée dure chez l'homme 17 minutes avec la panthésine et 23 minutes avec la cocaïne, en solution à 1 %; mais, par contre, à la concentration de 2 %, cette durée est de 58 minutes pour la panthésine et de 35 minutes seulement pour la cocaïne. Les données fournies par WINTERSTEIN sur la durée de l'anesthésie sont également très significatives. A toutes les concentrations, la panthésine a une durée d'action plus longue que celle de la tutocaïne. Il résulte des recherches de WILD que, en stomatologie, la panthésine a une durée d'action plusieurs fois égale à celle de la novocaïne, lorsqu'on l'emploie aussi bien en injections terminales que régionales. L'effet des injections de panthésine, en solution à 0,5 % avec 1/2 goutte d'adrénaline par centimètre cube, dure, dans la plupart des cas, 4 heures (1 à 2 centimètres cubes local). On a même constaté des cas où cette durée était de 6 à 7 heures (2 centimètres cubes local, 2 à 3 centimètres cubes tronculaire).

C'est ainsi que différentes interventions de longue durée (jusqu'à 1 heure 1/2) ont pu être exécutées absolument sans douleur avec la panthésine, même après une longue période d'attente (jusqu'à 40 minutes). Ce sont des opérations pour tumeurs kystiques, résections compliquées. L'avantage que présente pour l'opération elle-même une anesthésie de longue durée est évident. Le patient est rassuré et l'opérateur peut poursuivre son travail tranquillement, sans être obligé d'avoir à faire de nouvelles injections. On évite de cette façon de répéter les injections, ce qui permet de ne pas augmenter les quantités d'adrénaline. D'autre part, l'opérateur peut intervenir quand il veut. Il lui est loisible, après une injection, d'entreprendre une opération chez un autre patient sans courir le risque de laisser s'écouler la période d'anesthésie chez le premier.

Une anesthésie de longue durée est aussi un avantage très appréciable pour l'opéré. La plaie résultant de l'opération est encore insensibilisée pendant la période où la douleur se manifeste généralement. Les patients ont souvent déclaré qu'ils n'avaient ressenti aucune douleur pendant et après l'opération.

Nous avons entièrement confirmé ces observations et c'est ainsi que la panthésine (S. F. 147) fournit, à doses convenables et avec une toxicité relative plus faible que celle de la novocaïne, des résultats thérapeutiques supérieurs.

La Panthésine anesthésie plus rapidement que la novocaïne

WINTERSTEIN a trouvé que la période d'attente est de 15 secondes avec 2 centimètres cubes de panthésine-adrénaline par voie sous-cutanée en solution à 1 %; en solution à 0,5 %, elle est de 5 minutes 15 secondes (avec la tutocaïne à 1 % l'effet est immédiat, en solution à 0,5 %, il se manifeste après 2 minutes 3 secondes).

WILD écrit à ce sujet et en ce qui concerne la stomatologie : « Il résulte de nos observations avec la solution à 0,5 % + 1/2 goutte d'adrénaline par cc que cet effet est pratiquement immédiat dans l'anesthésie des muqueuses. Pour une extraction dentaire avec l'anesthésie par injection terminale, il faut compter une période d'attente de 5 minutes. Les anesthésies tronculaires des maxillaires supérieurs et inférieurs sont complètes après 10 à 15 minutes. Avec l'association novocaïne-adrénaline, FISCHER compte, pour les incisives supérieures, les canines, les premières prémolaires et les incisives inférieures, une période d'attente d'environ 10 minutes; pour les deuxièmes prémolaires et les molaires (injection dans la tubérosité du maxillaire) 15 minutes, et pour les canines inférieures, les prémolaires et les molaires (injection mandibulaire), 20 minutes ».

La *panthésine* agit donc *plus rapidement* que la novocaïne. En stomatologie, il est vrai, la rapidité de l'effet a moins d'importance que sa durée. Il était néanmoins intéressant de signaler cette autre supériorité de l'anesthésique.

CHAPIRE V

EMPLOI DE LA PANTHÉSINE EN CHIRURGIE GÉNÉRALE EN RHINO-LARYNLOGIE. EN OPHTALMOLOGIE

Nous nous contenterons de rappeler brièvement quelques résultats publiés dans ces différents domaines et qui tous s'accordent à reconnaître à la panthésine une grande supériorité sur la novocaïne et sur la cocaïne.

Chirurgie générale.

Plusieurs publications ont paru sur ce sujet. Elles se rapportent à des essais poursuivis pendant 4 ans, à la clinique chirurgicale du Professeur CLAIRMONT de Zurich, qui portent sur plus de 4.000 cas et dans les services du Professeur DONATI de Turin.

WINTERSTEIN, médecin-chef de la clinique zurichoise, rapporte le résultat des recherches entreprises dans les services du Professeur CLAIRMONT et a publié trois travaux sur cette question. Les solutions ont été utilisées à des concentrations oscillant entre 2 et 3 pour *mille*; il est nécessaire d'y ajouter, par 100 centimètres cubes, 10 gouttes de la solution adrénalinique au millième. La concentration considérée comme suffisante et fournissant les résultats optima, est de 2,5 pour mille. Parmi les 4.000 interventions pratiquées, un grand nombre ont eu lieu pour des affections chirurgicales diverses, des laparotomies légères ou graves, des hernies, des goîtres, des interventions sur le rectum, les os et les articulations, et, enfin, des anesthésies abdominales superficielles. On y relève quelques anesthésies splanchniques et paravertébrales. Dans 97,27 % des interventions, l'anesthésie fut « bonne » ou « très bonne ».

Pour cet auteur, tout comme pour DI NATALE (clinique du Professeur DONATI), la panthésine a subi avec succès les épreuves de l'étude clinique, qui a confirmé ses avantages particuliers:

1° Toxicité relative égale ou même inférieure à celle de la novocaïne.

2° Rapidité de l'anesthésie.

3° Très longue durée de l'anesthésie pouvant atteindre et même dépasser parfois 8 heures (solution à 3 ‰). La durée moyenne de l'anesthésie oscille entre 2 et 5 heures.

4° Tolérance parfaite des tissus à l'égard des injections.

La panthésine a été également essayée avec succès dans l'anesthésie lombaire. DI NATALE en rapporte 47 cas et WINTERSTEIN 38, sans signaler d'accidents graves, imputables à l'anesthésique. Dans ce cas, la concentration optimum de la solution est de 0,5 ‰, dont on injecte 6 centimètres cubes mélangés à 4 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien. Autrement dit on injecte 10 cc, renfermant 0 gr. 03 d'anesthésique (solution finale à 3 pour mille). Jamais la durée de l'anesthésie ne fut inférieure à 1 heure et elle atteignit même parfois 8 à 9 heures.

Les manifestations secondaires sont réduites. Si ces premiers essais sont insuffisants pour porter un jugement définitif sur la valeur de l'anesthésie lombaire pratiquée par la panthésine, ils font nettement ressortir que son emploi n'offre, en tous cas, pas de plus grands dangers que celui d'autres anesthésiques et que la durée de l'insensibilisation est de beaucoup supérieure. Ces faits constituent à eux seuls des avantages d'une importance suffisante pour qu'il ne soit pas nécessaire d'y insister plus longtemps.

« La panthésine marque, en chirurgie générale, un progrès sur la novocaïne et elle a subi avec succès la double épreuve de la clinique et du temps. »

Rhino-laryngologie.

La panthésine a été expérimentée dans ce domaine tout d'abord à la clinique oto-rhino-laryngologique de Zurich (Professeur F. NAGER) par SPEISER, qui a eu l'occasion de l'essayer soit en injections (anesthésies par infiltrations), soit en badigeonnages (anesthésies des muqueuses). Dans les 100 interventions rhino-laryngologiques dans lesquelles

elle fut employée à la concentration de 0,2 %, en injection, la panthésine s'est révélée aussi active que la novocaïne à 0,5 %. Il s'agit de 60 tonsillectomies, 35 abcès et 5 curetages des sinus maxillaires. La comparaison avec la novocaïne a été faite en anesthésiant, dans les cas de tonsillectomies, et à l'insu de l'opérateur, chacun des côtés avec un anesthésique différent. Jamais la panthésine ne fut inférieure à la novocaïne, et l'anesthésie, *très rapide, dura toujours de 2 h. 1/2 à 3 heures*. SPEISER confirme donc pleinement les conclusions de WINTERSTEIN. Quant aux effets secondaires, ils sont de même nature que ceux enregistrés avec la novocaïne, l'auteur signale néanmoins que dans 67,6 % des cas, les malades n'en accusèrent aucun.

En ce qui concerne l'emploi de la panthésine comme anesthésique de surface, par badigeonnage des muqueuses, SPEISER emploie chez 16 malades (trachéoscopie ou intervention intra-laryngée) 5 à 10 centimètres cubes de la solution à 10 % additionnée de 10 gouttes d'adrénaline à 1/1.000. Douze anesthésies sur seize furent « très bonnes »; dans 4 cas l'auteur a enregistré un échec. Il recommande de préférence 10 centimètres cubes.

L'anesthésie dans ce cas est moins rapide qu'avec la cocaïne; elle provoque une sensation de brûlure momentanée et, bien qu'excellente, elle est de courte durée: aussi est-il nécessaire d'intervenir assez rapidement dans les cas de trachéoscopie. Par contre, dans 11 cas, l'anesthésie fut parfaitement bien tolérée; une seule fois la panthésine a provoqué un collapsus grave, mais l'état de faiblesse du malade était accusé.

Ophthalmologie.

C'est à la clinique ophtalmologique de Bâle, dans le service du Professeur BRUCKNER, que la panthésine semble avoir été étudiée pour la première fois par PFLIMLIN.

Celui-ci a comparé les effets de la Panthésine et ceux des autres anesthésiques habituellement utilisés dans ce domaine (cocaïne, holocaïne, totucaïne, alypine, butyne ou butelline, diocaïne). L'auteur, après avoir rappelé les avantages et les inconvénients de ces différents anesthésiques, rapporte le résultat de ses essais comparatifs sur l'œil du lapin, effectués par instillations, avec la tutocaïne, la la diocaïne, l'holocaïne, la cocaïne et la panthésine. Nous

renvoyons le lecteur que ce sujet intéresse à la publication originale de PFLIMLIN et nous nous contenterons de rapporter ici les données essentielles de ce travail :

1° En solution à 2 %, les instillations de panthésine ne provoquent qu'une sensation légèrement désagréable de brûlure, comme c'est le cas avec la cocaïne. Mais jamais il n'a été observé la moindre altération de la muqueuse.

2° L'hypérémie provoquée par la panthésine peut être facilement neutralisée par 1 ou 2 gouttes de la solution adrénalinique.

3° Au cours des trois mois pendant lesquels les instillations de panthésine à 2 % furent pratiquées sur 94 malades (enlèvement de corps étrangers sur la cornée), jamais l'emploi de cet anesthésique ne fut suivi d'un collapsus, comme cela peut se produire avec la cocaïne.

4° Comparée à l'holocaïne et de l'avis même des malades, la panthésine, appliquée dans les cas de mesure de la pression intra-oculaire, provoque une sensation de brûlure beaucoup plus passagère sans que son efficacité soit moindre.

5° Pour les sondages du sac lacrymal, l'emploi de la cocaïne ne se montre nullement supérieur à celui de la panthésine.

6° Dans les cas d'opération sur le globe oculaire, l'instillation de 8 à 10 gouttes de panthésine à 2 %, puis de quelques gouttes d'adrénaline, permet une intervention sans hyperémie locale; c'est ainsi que 4 opérations de la cataracte furent réalisées sans aucun inconvénient. Contrairement à ce que l'on observe avec l'alypine, on n'a pas à redouter d'hémorragies post-opératoires.

7° La panthésine provoque une anesthésie de très longue durée. Alors que la solution de cocaïne épuise son effet après 35 minutes, la panthésine, à concentrations égales (2 %), anesthésie l'œil pendant 58 minutes.

8° La panthésine se prête également bien à l'anesthésie en profondeur (ampoules de 1 centimètre cube de solution de panthésine, à 0,5 % + 1 goutte d'adrénaline) Qu'il s'agisse de chalazions, de xanthélasmas, de ténotomie, d'énucléation, etc... la panthésine a toujours permis d'opérer dans de bonnes conditions.

Les avantages de la panthésine, qui constitue un enrichissement de nos moyens d'anesthésie en ophtalmologie, sont, en résumé :

- a) la rapidité de l'effet anesthésiant;
 - b) la longue durée de cet effet;
 - c) la possibilité d'employer le même produit aussi bien pour l'anesthésie de surface que pour l'anesthésie en profondeur;
 - d) l'effet hyperémiant de la panthésine n'est nullement gênant, car il peut facilement être neutralisé par l'adrénaline.
-

CHAPITRE VI

EXPOSÉ DES RÉSULTATS OBTENUS AVEC LA PANTHÉSINE DANS UNE SÉRIE D'APPLICATIONS PRATIQUES EN STOMATOLOGIE

Comme nous l'avons signalé précédemment, c'est WILD le premier qui nous fournit des renseignements précis sur les résultats obtenus par l'emploi de la panthésine en stomatologie. Ses recherches portent sur 800 interventions pratiquées en présence des cas les plus divers. Plus récemment, SCHMUZIGER, de la clinique dentaire de Zurich (service du professeur STOPPANY), a confirmé au cours d'une conférence, en s'appuyant sur une statistique de plus de 1.000 cas, l'opinion de WILD (in WINTERSTEIN).

Pour WILD, les avantages dans l'emploi de la panthésine en stomatologie résident, avant tout, dans sa toxicité relative plus faible (voir plus haut) et dans la très longue durée de ses effets, sans parler de la rapidité de l'anesthésie.

C'est ainsi qu'avec la solution à 0,5 %, additionnée d'une demi-goutte d'adrénaline par cc., l'effet est presque immédiat. Pour une extraction dentaire avec anesthésie par injection terminale, il faut compter une période d'attente de 5 minutes; les anesthésies tronculaires des maxillaires supérieurs et inférieurs sont complètes après 10 à 15 minutes. Or, avec l'association novocaïne-adrénaline, il faut compter, pour anesthésier les incisives supérieures, les canines, les prémolaires et les incisives inférieures, une période d'attente de 10 minutes; pour les deuxième pré-molaires et les molaires (injection dans la tubérosité du maxillaires), 15 minutes; pour les canines inférieures, les pré-molaires et les molaires (injection mandibulaire) 20 minutes (chiffres fournis par FISCHER).

La panthésine étant hypérémique, l'association avec l'adrénaline est nécessaire. A la dose habituelle d'une demi-goutte par centimètre cube, on réussit à provoquer une hémostase suffisante sans être complète. On diminue ainsi, à la fois, les risques d'infection et les douleurs dans la période qui suit l'extraction. Pour les opérations nécessitant une hémostase plus complète (par exemple les résections apicales, les opérations de tumeurs kystiques, les extractions difficiles de racines, etc...), il suffit d'augmenter la dose d'adrénaline. WILD signale qu'il n'a jamais eu à redouter d'hémorragies post-opératoires.

Il préconise la solution à 0,5 % de panthésine à laquelle on ajoute une demi-goutte d'adrénaline au millième par centimètre cube : c'est la solution standard; elle nous a donné pleine satisfaction. Dans les opérations où les risques d'hémorragies sont plus grands (résection apicale des racines par exemple, opérations radicales dans les cas de paradontites, etc...), il peut y avoir avantage à doubler la dose d'adrénaline. Par contre, dans les anesthésies conductives, on peut la réduire de moitié (un quart de goutte par centimètre cube).

Enfin, et ce fait est précieux dans les cas où l'emploi d'adrénaline est contre-indiqué (artériosclérose, diabète, cardiopathies, débilité, etc...), WILD recommande, même pour les injections terminales de courte durée, de se servir de la panthésine seule. Il semblerait, dans ces conditions, qu'elle agisse plus profondément et plus longtemps que la novocaïne seule. Cette possibilité de diminuer à volonté, et suivant les besoins, la quantité d'adrénaline, cause de tant d'intolérance, diminué beaucoup le danger d'intoxication et rapproche la panthésine de l'anesthésique idéal en stomatologie.

WILD a utilisé, dans ces conditions, la panthésine dans les cas les plus divers : extractions de toute nature, résections apicales, opérations de tumeurs kystiques, de kystomes de la mâchoire inférieure; opérations totales dans les parodontoses, alvéolectomies, gingivectomies, extirpation d'abcès, anesthésie de la dentine pour préparer la cavité, anesthésie pulpaire (par pression et injection) pour son extraction. Les injections ont été pratiquées par voie terminale, sous-cutanée, périostale et régionale.

La quantité de solution utilisée a varié entre quelques gouttes (anesthésie de la muqueuse pour l'ajustage d'anneaux) et 10 centimètres cubes (extraction totale supé-

rieure et inférieure). Pour une extraction, 2 centimètres cubes suffisent généralement. Cette quantité suffit aussi pour une extraction de deux dents voisines. Pour une anesthésie tronculaire dans la machoire inférieure ou supérieure, il faut employer 3 centimètres cubes.

Tous ces avantages, l'abondante et élogieuse littérature publiée sur cet anesthésique, l'ampleur des statistiques et les conditions dans lesquelles elles ont été établies, ont frappé notre attention. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de vérifier personnellement quelques-uns de ces résultats et d'en faire l'objet de notre thèse, apportant ainsi notre faible contribution à la question de l'anesthésie en stomatologie. Nous avons utilisé la panthésine au cours d'une centaine d'injections les plus diverses, souvent en présence de cas difficiles.

Nous avons classé nos observations comme suit et les avons divisées en quatre grands groupes :

1. Extraction simple avec anesthésie locale (70 cas).

Nous avons dû injecter 2 centimètres cubes de la solution habituelle de panthésine à 0,5 % (plus une demi-goutte d'adrénaline au millième par centimètre cube) : cette quantité nous semble indispensable, car nos essais d'anesthésie avec 1 centimètre cube nous ont montré l'insuffisance de cette dose. Mais, en opérant dans ces conditions, nous avons toujours pu observer, et en particulier en procédant par comparaison, c'est-à-dire en anesthésiant un côté de la machoire avec 2 centimètres cubes de panthésine-adrénaline à 0,5 % et l'autre avec 2 centimètres cubes de novocaïne-adrénaline à 1 % :

a) la rapidité de l'anesthésie, qui se produit en 3 à 5 minutes;

b) l'étendue du champ anesthésié, plus grande qu'avec la novocaïne, aussi bien en profondeur qu'en surface;

c) des suites opératoires normales et des douleurs post-opératoires moins accusées qu'avec tout autre anesthésique.

2. Anesthésie tronculaire pratiquée au niveau du maxillaire inférieur (12 cas).

La dose de panthésine nécessaire dans ces cas est de 3 centimètres cubes. Les faits suivants se dégagent de l'ensemble de nos observations :

a) l'anesthésie se produit dans un laps de temps de 7 à 10 minutes;

b) le pouvoir de diffusion de la panthésine étant plus élevé que celui de la novocaïne, l'anesthésie par la panthésine est plus parfaite et rend les insuccès plus rares (mauvaise instrumentation ou anomalies). A titre d'expérimentation, nous avons pratiqué l'injection à différentes distances de l'épine de Spix, et nous avons enregistré, pratiquement, les mêmes résultats.

3. Les pulpectomies (7 observations).

La dose de panthésine est de 2 centimètres cubes et 0,5 % + 1 goutte d'adrénaline.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer des anesthésies directes et indirectes :

a) anesthésie directe, par injection dans la pulpe ouverte : l'effet anesthésiant est immédiat;

b) anesthésie indirecte par injection apicale : l'insensibilisation est obtenue en 3 à 5 minutes.

4. Anesthésie par application locale (10 cas).

Nous nous sommes servis de la solution habituelle de panthésine, et elle nous a rendu service chez les pusillanimes avant de pratiquer l'injection terminale. Ce type d'anesthésie est particulièrement précieux pour rendre indolore l'application des pointes de feu. L'insensibilisation de la muqueuse est, pour ainsi dire, immédiate.

Nos observations portent souvent sur des cas particulièrement difficiles : extractions compliquées de dents de sagesse, extirpation de tumeurs kystiques, interventions sur des abcès. Nous allons en rapporter une particulièrement suggestive et qui fait ressortir, de façon concluante, les avantages de la panthésine.

Il s'agit d'une intervention pour l'extraction d'une canine incluse dans le maxillaire supérieur, côté palatin (voir photo). Nous injectons 3 centimètres cubes, en

trois piqûres pratiquées en différentes régions de la moitié gauche de la voûte du palais.



Canine incluse dans le maxillaire supérieur

La durée de l'opération, particulièrement délicate et laborieuse, fut de 25 minutes; elle comprenait l'ouverture au thermocautère d'une muqueuse très hypertrophiée et la création d'une large brèche de 5 centimètres sur 4, en plein maxillaire. Malgré cela, aucun réflexe de la part de la malade, ce qui prouve à quel point l'anesthésie fut parfaite. Suites opératoires excellentes, cicatrisation complète en 3 semaines, sans douleurs post-opératoires et sans suppuration.

CONCLUSIONS

1° La Panthésine est un nouvel anesthésique local. C'est le méthane-sulfonate de l'éther *p*-amino-benzoïque du N-diéthyl-leucinol. Elle appartient donc au groupe de la novocaïne.

2° Sur les animaux, la Panthésine possède une toxicité qui tient le milieu entre celle de la cocaïne et celle de la novocaïne. Beaucoup plus active que cette dernière, elle possède une toxicité relative qui lui est égale et même, en stomatologie, sensiblement inférieure.

3° Les essais cliniques de la Panthésine en chirurgie générale (même en rachianesthésie), en rhinolaryngologie, en ophtalmologie et en stomatologie démontrent qu'elle possède sur les autres anesthésiques non seulement l'avantage de permettre indifféremment l'anesthésie par contact (des muqueuses) ou par infiltration (en injection), mais aussi celui de provoquer une anesthésie très rapide et d'une durée particulièrement étendue.

4° Nos recherches personnelles dans le domaine de la stomatologie et qui embrassent une centaine de cas ont confirmé ces avantages et, sur la foi de nos propres observations, nous pouvons affirmer que la Panthésine constitue un progrès dans le domaine des anesthésiques pour les trois raisons essentielles suivantes :

a) Elle agit extrêmement vite et la durée de son action, qui est très étendue (elle atteint et souvent dépasse 70 minutes), permet à l'opérateur d'agir en

toute tranquillité d'esprit, sans avoir à renouveler l'injection.

b) Son pouvoir de diffusion, qui est très élevé, permet des interventions aisées, même dans les cas difficiles.

c) Les suites opératoires sont normales et se caractérisent surtout par l'absence de toute douleur.

5° La posologie de la Panthésine est variable suivant son champ d'application. En stomatologie, nous recommandons les doses suivantes :

2 centimètres cubes de solution à 0,5 % + 1 goutte d'adrénaline au millième dans les cas d'extractions simples et de pulpectomie.

3 centimètres cubes de la même solution dans les cas d'injections tronculaires (au niveau du maxillaire inférieur) ou d'interventions graves.

Enfin, nous recommandons d'employer la Panthésine, à même concentration, en badigeonnage chez les pusillanimes pour insensibiliser les muqueuses.

6° La Panthésine constitue un enrichissement de notre arsenal thérapeutique et son introduction en stomatologie est un progrès dont bénéficient à la fois le praticien et le malade.

BIBLIOGRAPHIE

- WINTERSTEIN O. — L'Anesthésique local, S. F. 147. *M. m. W.*, 14. X. 27, No. 41, p. 1746-1749.
- WINTERSTEIN O. — Sur un nouvel anesthésique local, S. F. 147. *Ztbl. f. Chirurgie*, 1927, No. 44.
- PFLIMLIN Raoul. — Recherches comparatives sur l'action de quelques anesthésiques sur l'œil, en particulier du S. F. 147 (Sandoz). *Schweiz. Med. W.*, 31. XII. 27, No. 53, p. 1268-1273.
- FRANCESCHETTI A. — Sur la thérapeutique des maladies de la cornée. *Fortschritte der Therapie*. 10. 1. 28, f. I. p. 11-20.
- KLAINGUTI R. — Essais avec un nouvel anesthésique. *Schweiz. med. W.*, 12. VI., 24, No. 24, p. 549-550.
- DI NATALE Luigi. — Le nouvel anesthésique S. F. 147, *Minerva Medica*, No. 53, 18. VIII. 28, p. 357.
- WINTERSTEIN O. — L'anesthésie lombaire avec le S. F. 147, *Narkose u. Anästhesie*. 15. IX. 28, f. 9, p. 419-423.
- SPEISER. — Emploi de l'anesthésique local S. F. 147 en rhinolaryngologie (XVI^e réunion annuelle de la Société suisse des oto-rhino-laryngologistes, des 30 juin et 1^{er} juillet 1928, à Berne). *Schweiz. m. Wschr.*, 23. III. 29, No. 12, p. 344.
- SPEISER. — Emploi de l'anesthésique local S. F. 147 en rhinolaryngologie. *Schweiz. m. W.*, 13-IV.29, No. 15, p. 410-412.
- WILD W. — La Panthésine (S. F. 147), nouvel anesthésique local. *Schweiz. Mtschr. f. Zahnheilkunde*, Mars 1929, No. 3, p. 195-206.
- ROTHLIN E. — Sur l'anesthésique local S. F. 147 (Panthésine). *Schmerz.*, Août 1929, f. 5.
- ROTHLIN E. — Recherches expérimentales sur l'anesthésique local S. F. 147 (Panthésine). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, Sept. 1929, 144. T., 3/4 f., p. 197-234.

WINTERSTEIN O. — Nouvelles observations sur l'anesthésique local S. F. 147 (Panthésine). *Schmerz, Narkose u. Anesthésie*, Août 1929, f. 5.

SCHMUZIGER P. — Expérimentation de la Panthésine (S. F. 147) à l'Institut dentaire de Zurich. *Deutsche Zahnärztl. Wochenschr.*, No. 24, 32^e année, 1929, p. 1169-1175.

ROIG A. — Etude chimique et pharmacodynamique du para-amino-benzoate de N.-diéthylleucinol (Panthésine), *C.R. Séances de la Soc. de Biol.*, 1929, tome CII, No. 36, p. 1043-1044.

Vu :

Le Doyen,

H. ROGER

Vu :

Le Président de thèse,

M. LÉPER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CHAPITRE I. — Introduction à l'étude des anesthésiques locaux	11
CHAPITRE II. — Propriétés chimiques et physico-chimiques de la Panthésine.....	17
CHAPITRE III. — Partie pharmacologique	19
CHAPITRE IV. — Avantages de la Panthésine sur la Novocaïne	25
CHAPITRE V. — Emploi de la Panthésine en Chirurgie Générale, en Rhino-Laryngologie et en Ophtalmologie.....	29
CHAPITRE VI. — Exposé des résultats obtenus avec la Panthésine dans une série d'applications pratiques en stomatologie ...	35
CONCLUSIONS	41
BIBLIOGRAPHIE.....	43
